

Effekten av COX-hemmere på bein- og senetilhelning

– En doktorgradsavhandling av ortoped Sigbjørn Dimmen

De siste årene har ortoped Sigbjørn Dimmen ved Ullevål sykehus forsket på effekten av NSAIDs og selektive COX-2 hemmere på tilhelningen etter brudd og seneskader. Hans resultater mer enn antyder at praksis i dag på de fleste sykehus og fastlegekontorer bør revurderes, når det kommer til bruk av disse medikamentene etter akutte skader og operasjoner i muskel- og skjelettsystemet.



Sigbjørn Dimmen

AV FYSIOTERAPEUT KJETIL NORD-VARHAUG

Både vanlige NSAIDs som Voltaren, Ibuprofen, Naproxen m. fl. samt selektive COX-2 hemmere har i mange år

vært brukt for å dempe betennelse og smerte etter traumer eller blant annet ortopediske inngrep.

Helt siden midten av 70-tallet har forskning dokumentert at NSAIDs kan ha negativ effekt på tilhelningen av blant annet bein etter skade. De samme negative effektene har man etter hvert også sett kan forekomme ved skader på bløtdeler. Mye har skjedd siden den gang, men populariteten til disse medikamentene har ikke avtatt på tross av stadig mer dokumentasjon som tyder på at den liberale bruken burde revurderes.

Etter at det ble rapportert en del bivirkninger ved NSAIDs bruk, spesielt mage/tarmproblemer, har man forsøkt å finne alternativer som kanskje kan virke enda mer spesifikt inn på betennelsen man ønsker å hemme. Siden NSAIDs er et medikament som hemmer både COX-1 og COX-2 enzymet, så har man etter hvert utviklet selektive COX-2 hemmere. Dette fordi forskning har vist at det er COX-2 enzymet som er mest aktivt ved en inflammasjon.

COX-2 enzymet er avgjørende i aktiviseringen av prostaglandiner som trigger blant annet osteblastene ved et beinbrudd. Ved å hemme dette enzymet dempes også betennelsesreaksjonen ved en skade og smerten reduseres. Det spørsmålet man i lengre tid har stilt seg er: Hvorfor gir vi medikamenter til pasientene som har en negativ innvirk-

ning på tilhelningen av vevet etter skade? Forskning har bevist at disse medikamentene hemmer betennelsen etter skade, men er det ikke nettopp denne betennelsen vi er avhengig av for at kroppen skal kunne reparere skaden? Hva skjer så hvis vi fjerner betennelsen? Sitter vi igjen med et dårligere resultat og i verste fall en forverring av pasientens tilstand?

Sigbjørn Dimmen forteller at denne typen forskning han og kollegaene står bak, ofte blir publisert i internasjonale tidsskrifter som i all hovedsak leses av andre i det samme miljøet. Dette kan forklare hvorfor denne kunnskapen ikke er like godt kjent blant f.eks. fastlegene som tar imot en stor del av disse pasientene. Men informasjon fungerer. Dimmen kan blant annet fortelle at de på ortopedisk avdeling på Ullevål sykehus har sluttet å skrive ut NSAIDs og COX-2 hemmere til pasienter etter skade eller operasjon der god tilheling er viktig for resultatet.

Arbeidet til Dimmen og hans forskerkollegaer har vært rettet mot effekten på tilhelningen av vev etter ortopediske inngrep. Som et ledd av hans PhD avhandling i 2010, presenterte Dimmen 4 studier på rotter (*1-4). Det har vært gjort flere studier på samme tema som viser til negative effekter av betennelsesdempende medikamenter i akutfasen etter skade eller operative inngrep.



Men felles for disse har vært metodiske mangler, og det har derfor vært behov for flere studier på dette området.

Dimmen har sett på effekten av to vanlige betennelsesdempende medikamenter, parecoxib(COX-2 hemmer) og indometacin (NSAID), ved skader på senevev og bein samt hvordan senegraft ved f.eks. en ACL rekonstruksjon gror fast i beinkanalen. Dette er vanlige ortopediske problemstillinger. Både når det kommer til bein- og senevev's evne for tilhelning etter skade, men også hvor hurtig et senegraft vil gro fast i bein etter en ACL rekonstruksjon.

Konklusjonene fra PhD avhandlingen til Sigbjørn Dimmen:

- Man ser negative effekter på tilhelningen av beinbrudd ved korttids bruk av COX-2 hemmeren parecoxib.
- Man ser negative effekter på den tidlige tilhelningsprosessen ved korttids bruk av COX-2 hemmeren parecoxib og NSAIDen indometacin.
- Man ser negative effekter på tilhelningen av senevev ved korttids bruk av COX-2 hemmeren parecoxib og NSAIDen indometacin.
- Man ser negative effekter på sene-til-bein tilhelningen ved korttids bruk av COX-2 hemmeren parecoxib og NSAIDen indometacin.

Spesielt er det interessant å merke seg at grofasen til en sene i en beinkanal etter ACL rekonstruksjon ved hamstring graft skades/forsinkes ved bruk av betennelsesdempende medikamenter etter operasjonen. Resultatet for oss fysioterapeuter er at medikamentbruken gjør at vi kommer senere i gang med rehabiliteringen siden senen ikke har grodd fast tilstrekkelig. Siden denne kunnskapen ikke har vært tilgjengelig tidligere, er det nærliggende å tro at mange pasienter har hatt for tidlig og for kraftig progresjon i treningen etter sin ACL rekonstruksjon.

Dimmen presiserer at resultatene av slike dyreforsøk ikke kan overføres direkte til en menneskelig klinisk setting. Men siden disse studiene dokumenterer at betennelsesdempende medikamenter er skadelig for tilhelningen av vev etter skade, bør vi gjøre klinikere klar over disse mulige negative effektene.

Bondesen m. fl. (*5) fant i 2006 at COX-2 enzymet har en essensiell rolle i regenereringen av muskelvev. Hun fant også at COX-2 regulerte veksten av atroferte muskler via en rekke meka-

nismer (*6). På bakgrunn av dette bør man sannsynligvis unngå NSAIDs og COX-2-hemmere også ved vanlige muskelskader og i faser der man trener opp atrofierte muskler.

For oss fysioterapeuter har disse funnene en massiv innvirkning på vår kliniske hverdag. Vi ser at svake muskler er ansvarlig for funksjonssvikt og smerter etter operasjon og skade, og en hemming av oppbyggingen av muskelvevet vil få store konsekvenser for pasientene våre.

Oppsummert viser forskningen til Sigbjørn Dimmen og hans kollegaer at det er en rekke negative effekter som kan måles ved bruk av NSAIDs ved akutte skader på muskel-sene-skjelett. Det samme gjelder etter operasjon. Dette må få konsekvenser for vårt arbeid med denne pasientgruppen, og vi bør sørge for å spre denne kunnskapen til våre kollegaer og samarbeidspartnere.

1. Dimmen S, Nordsletten L, Engebretsen L, et al. Negative effect of parecoxib on bone mineral during fracture healing in rats. Acta Orthop 2008; 79: 438-44.
2. Dimmen S, Nordsletten L, Engebretsen L, et al. The effect of parecoxib and indometacin on tendon-to-bone healing in a bone tunnel: an experimental study in rats. J Bone Joint Surg Br 2009; 91: 259-63.
3. Dimmen S, Engebretsen L, Nordsletten L, et al. Negative effects of parecoxib and indometacin on tendon healing: an experimental study in rats. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009; 17: 835-9.
4. Dimmen S, Nordsletten L, Madsen JE. Parecoxib and indometacin delay early fracture healing: a study in rats. Clin Orthop Relat Res 2009; 467: 1992-9.
5. Bondesen BA, Mills ST, Kegley KM, Pavlath GK. The Cox-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. Am J Physiol Cell Physiol 2004;287-2:C475-83
6. Bondesen BA, Mills ST, Pavlath GK. The Cox-2 pathway regulates growth of atrophied muscle via multiple mechanisms. J Physiol Cell Physiol 2006;290-6:C1651-9



concept 2
INDOOR ROWER

Bruk Concept 2 Indoor Rower til å trene kondisjon og styrke muskulaturen i beina, armene, magen og ryggen.



Brukes av alle roere og andre idrettsfolk til testing og konkurranser.

www.concept2.no / tlf. 67 13 40 15